

**ORALLY ADMINISTERING DRUG IN AQUEOUS SOLUTION FORM CONTAINING UBIQUINONE****Publication number:** JP5186340**Publication date:** 1993-07-27**Inventor:** ROBERUTO SEGITSUTSUI; JIYUSETSUPE  
FURIOSHI; ERUNESUTO MARUKO MARUTEINE;  
JIORUJIO PITSUFUERI**Applicant:** I D B HOLDING SPA**Classification:****- international:** A61K9/00; A61K31/12; A61K47/44; A61K9/00;  
A61K31/12; A61K47/44; (IPC1-7): A61K9/08;  
A61K31/12; A61K47/44**- european:** A61K9/00N2; A61K31/12; A61K47/44**Application number:** JP19920204214 19920709**Priority number(s):** IT1991MI01919 19910711**Also published as:**

EP0522433 (A)

FR2678836 (A)

CH684629 (A5)

**Report a data error he****Abstract of JP5186340**

**PURPOSE:** To obtain the ubiquinone-containing oral administration preparation of stable aqueous solution containing a specific nonionic surfactant and capable of persistently maintaining a high concentration in blood. **CONSTITUTION:** This ubiquinone-containing oral administration preparation in the aqueous solution form contains polyethoxylated (40) hydrogenated castor oil of nonionic surfactant actin as a solubilizing agent in an amount of about 10 times the weight of the active ingredient (ubiquinone: 0.1%). The addition of a polyhydric alcohol (e.g. sorbitol) in an amount of up to 25% (W/V) improves the stability of the preparation. The concomitant use of lecithin or the other nonionic surfactant belonging to fatty acid polyoxyethylene sorbitan esters in the same amount as that of the active ingredient enables to reduce the amount of the polyethoxylated (40) hydrogenated castor oil to the amount of three times the weight of the active ingredient. The preparation may further contain a pH-adjusting agent, a chelating agent, a sweetener, a preservative and ethyl alcohol.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-186340

(43)公開日 平成5年(1993)7月27日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	A B N	8413-4C		
9/08	E	7329-4C		
47/44	J	7433-4C		
	C	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 5 頁)

(21)出願番号	特願平4-204214	(71)出願人	592165727 アイ・ディー・ビー・ホールディング・ソ シエタ・ベル・アチオニ IDB HOLDING SOCIETA PER AZIONI イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ ィ、99
(22)出願日	平成4年(1992)7月9日	(72)発明者	ロベルト・セギッツィ イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ ィ、99
(31)優先権主張番号	MI 91A 001919	(74)代理人	弁理士 津国 肇 (外2名)
(32)優先日	1991年7月11日		
(33)優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水性溶液形態のユビキノン含有経口製剤

(57)【要約】

【構成】 非イオン性界面活性剤としてポリエトキシ化40水素化ひまし油を含有することを特徴とする、有効成分としてユビキノンを含有する経口用水性溶液形態の医薬製剤、及びその製造方法。

【効果】 本発明の水性溶液形態のユビキノン含有経口製剤は、安定な水性溶液であり、持続的に高い血中濃度を維持することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非イオン性界面活性剤としてポリエトキシ化40水素化ひまし油を含有することを特徴とする、有効成分としてユビキノンを含有する経口用水性溶液形態の医薬製剤。

【請求項2】 ポリエトキシ化40水素化ひまし油が有効成分重量の約10倍量存在する請求項1の医薬製剤。

【請求項3】 ポリアルコールをさらに含有する請求項1又は2の医薬製剤。

【請求項4】 該ポリアルコールがソルビトールである請求項3の医薬製剤。

【請求項5】 該ポリアルコールを25% (W/V) までの量で含有する請求項3又は4の医薬製剤。

【請求項6】 有効成分重量と等量のレシチン又はポリオキシエチレンソルビタンエステルをさらに含有する請求項1又は3の医薬製剤。

【請求項7】 ポリエトキシ化40水素化ひまし油が、有効成分重量の約3倍量存在する請求項6の医薬製剤。

【請求項8】 pH調節剤、キレート剤、甘味料、保存料及びエチルアルコールをさらに含有する請求項1～7のいずれか1項の医薬製剤。

【請求項9】 ユビキノンを0.1%から1%の量で含有する請求項1～8のいずれか1項の医薬製剤。

【請求項10】 ユビキノンをポリエトキシ化40水素化ひまし油に可溶化し、それに続いて残りの成分の水性溶液を添加し、さらに場合により香料等を添加することを特徴とする水性溶液形態のユビキノン含有経口医薬製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ユビキノンを有効成分として含有する、経口用水性溶液形態の医薬製剤に関する。ユビキノン、すなわち補酵素Q10は生理学的化合物であり、ミトコンドリアの呼吸鎖の一構成要素として細胞内に存在する (De Pierre V. C. et al., Ann. Rev. Biochem., 46, 201, 1977; Nakamura T. et al., Chem. Pharm. Bull. 27, 1101, 1979)。ユビキノン [例えばユビデカレノン (ubidecarenone)] は、代謝経路、特に好氣的経路を通じてのエネルギー生産 (ATP形成) のための酸化的リン酸化過程に直接に作用する。

【0002】 ユビキノン要求性は、苛酷な肉体作業を経験する正常個体において、又は心臓血管系の疾患や消耗性の慢性疾患を患っているか、もしくは慢性的な投薬を受けている個体において高くなる。特に、ユビキノンの欠乏は、虚血性心臓障害、老人性心筋硬化及び高血圧性心臓障害において報告されている (Yamagami T. et al., Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holland Biomedical Press Vol. 3, 79, 1981; Kishi T. et al., 同誌 Vol. 3, 67)。上記の病態において、ユビキノンの外部からの投与は、顕

著な改善と重要な治療効果をもたらす (Yamasawa G., Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holland Biomedical Press Vol. 2, 333, 1980)。

## 【0003】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 ユビキノンは、融点の低い親油性固体であり、事実上水に不溶である。これらの特徴は、特に経口用製剤の場合、伝統的な固体製剤 (錠剤、カプセル、即席懸濁液) で得られるよりも、高いバイオアベイラビリティを得るための安定な水性溶液を調製する可能性を制限している。

【0004】 米国特許第3,113,073号及びベルギー特許第906034号は、ポリエトキシ化ひまし油とN,N-ジメチルアセトアミドのような水溶性アミドの混合物に可溶化されたユビキノンを含む、経口、非経口、及び局所用の水性製剤を開示している。しかし、周知の胎児毒性及び催奇性効果のために、これらのアミドは医薬製剤の可溶化剤として使用することができない

(Merkle J. and Zeller H., Arzneim. Forsch. 30, 1557, 1980; von Kreybig T. et al. 同誌 19, 1073, 1969; Stula E. F. e Krauss W. C., Toxic. Appl. Pharmac. 41, 35, 1977)。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 経口用のユビキノンの安定な水性溶液をアミドを使用することなく調製し得ることが見い出され、それが本発明の一つの目的である。本発明による製剤は、ポリエトキシ化40水素化ひまし油、経口使用が可能で有効成分の可溶化剤として作用する非イオン性界面活性剤を含む。さらに、好適には25% (W/V) までのソルビトールのようなポリアルコールが、通常、濃厚化剤及び甘味料としてだけでなく、溶液の安定化剤としても作用することが見い出された。

【0006】 有効成分重量と同量の、レシチン、もしくは脂肪酸のポリオキシエチレンソルビタンエステルに属するその他の非イオン性界面活性剤の存在下では、有効成分重量の約10倍に等しい量で含まれている非イオン性界面活性剤は、有効成分重量の3倍まで減量され得る。さらに、不飽和のアシル残基を含むポリエトキシ化35ひまし油の使用は、安定な溶液の調製に適していないことが見い出された。この発明の製剤は、さらにpH調節剤、キレート剤、甘味料、保存料及びエチルアルコールを含み得る。この発明により得られたユビキノン溶液は、例えば熱を加えることを特徴とするような特殊な保存条件下においてさえ安定であることが立証された。

【0007】 以下の試験 (S. S. Davis in: 「薬品の安定性試験」 W. Grimm and K. Tomae, Eds, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart 1987) は、保存や輸送の間に現われる製薬調製物の潜在的な不安定性を強調するために推薦されている。特にFDAの「医薬品及び生物製剤の安定性研究のためのガイドライ

ン案」は、製品が流通経路に入ったら起こり得る変動に似せた温度サイクルに、製薬調製物をさらすことを推薦している。本発明の独特の特徴は、伝統的な製剤によって得られるよりも高くかつ持続的な血中濃度を得ることを、この発明の組成物が可能にするということである。

【0008】

【実施例】以下の実施例でこの発明をさらに説明する。

【0009】例1

ユビキノン	50mg
ポリエトキシ化40水素化ひまし油	500mg
非結晶(70%)ソルビトール溶液	2,500mg
クエン酸一水化物	5mg
エデト酸ナトリウム	5mg
安息香酸ナトリウム	20mg
サッカリン・ナトリウム塩	2mg
香料	16mg

水を加えて全量を10mlとする。

上記製剤の調製は、有効成分が完全に溶解するまで、ユビキノンとポリエトキシ化40水素化ひまし油混合物を恒常的に攪拌しながら70℃まで加熱することを包含する。香料を除く他の全ての賦形剤を70℃で水に溶解し、攪拌しながらその溶液を有効成分溶液に加える。結果として生じる混合物を40℃に冷却し、最後に香料を加える。

【0010】例2

ユビキノン	50mg
ポリエトキシ化40水素化ひまし油	150mg
非結晶(70%)ソルビトール溶液	2,500mg
ポリソルベート80	50mg*

(ベルギー特許第906034号の例1に相当する。)

ユビキノン	100mg
ポリエトキシ化35ひまし油(Cremophor EL <sup>®</sup> )	800mg
70%ソルビトール	0.4ml
N,N-ジメチルアセトアミド	0.2ml
水	1.6ml

【0015】試験例

【物理的安定性試験】上述の製剤の物理的安定性は、以下の方法によって試験した。試験A-製剤を最高15回の凍結・解凍周期(-20℃に24時間及び室温に24時間)にかける(サイクル試験)。視覚検査で沈殿が検出された時、試験を終了する。

試験B-製剤を室温で3カ月間保存する。

試験C-製剤を37℃で3カ月間保存する。

【0016】[薬物動態学的試験]新しい経口製剤からのユビキノンの吸収を市販の調製物(ユビキノン50mg、即席混濁液)と比較して測定するために、この2つの製剤の同一個体への「交差」(“cross-over”)投与後に、有効成分の血漿中濃度を測定した。この研究は、25才から35才の健康な志願者(うち2人は女性、1人は男性)について行った。

* 安息香酸ナトリウム	20mg
クエン酸一水化物	5mg
サッカリン・ナトリウム塩	2mg
香料	20mg

水を加えて全量を10mlとする。

例1の手順によって、製剤を調製する。

【0011】例3

ユビキノン	50mg
ポリエトキシ化40水素化ひまし油	150mg
非結晶(70%)ソルビトール溶液	1,500mg
アルコール	500mg
ホスファチジルコリン	50mg
安息香酸ナトリウム	20mg
クエン酸一水化物	5mg
サッカリン・ナトリウム塩	3mg
香料	20mg

水を加えて全量を10mlとする。

例1の手順によって、製剤を調製する。ホスファチジルコリンは、室温でアルコールに溶かした後、香料を加える前に加える。さらに、本発明の例1~3の組成物を使った比較安定性試験において、対照として使われた3製剤の例を報告する。

【0012】例4

例1に相当するが、ポリエトキシ化40水素化ひまし油の代わりに、ポリエトキシ化35ひまし油を使う。

【0013】例5

(例1に相当するが、ソルビトールを除く。)

【0014】例6

【0017】最初に、各々の個体に経口投与量2×50mgのユビキノン(50mg一回分バイアル、即席混濁液)を投与し、続いて、一週間経過後、例1のようにして調製した経口投与量2×50mgのユビキノンを投与した。

【0018】時間0(投与前)並びに投与後1, 2, 4, 6, 8, 10及び24時間の時点で血液試料(5ml)を採取し、抗凝血薬としてクエン酸ナトリウムを入れた試験管に入れた。血液試料を採取後ただちに0℃に置き、採取から10分以内に遠心分離機にかけて(2,500rpm、20分)血漿を分離した。抗酸化剤として、1mlのエタノール中に0.1mgのブチルヒドロキシルエン(BHT)を含む溶液0.2mlを血漿に加えた。ユビキノンの血漿中濃度は、n-ヘキサンによる抽出に続く逆相カラムを使った特異的HPLC法によって

測定した。

\*る。

【0019】

【0020】

【発明の効果】物理的安定性試験の結果を表1に示す。

【表1】

結果は、この発明の製剤のより高い安定性を示してい \*

表1-ユビキノンの物理的安定性

製剤	時間“0”	試験A	試験B	試験C
例1	透明溶液	15	不変	不変
例2	透明溶液	10	不変	不変
例3	透明溶液	12	不変	不変
例4	透明溶液	3	不変	沈殿
例5	透明溶液	2	不変	不変
例6	透明溶液	1	—	—

試験A=サイクル試験（-20℃に24時間、室温に24時間）；  
通過した周期の数

試験B=室温、3カ月

試験C=37℃、3カ月

不 変=変化しなかった

沈 殿=沈殿した

【0021】薬物動態学的試験の結果（表2）は、市販 ※【0022】

されている即席混濁液と比較して、本発明の製剤のより 【表2】

高いバイオアベイラビリティを示している。 ※

表2-健康な志願者への2種の経口ユビキノンの製剤

投与後の薬物動態学的パラメーター（3つの平均値）

製剤	一回の投与量 (mg)	AUC (0-24) ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}$ )	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ )
溶液（例1）	2 × 50	6.16	10	0.35
即席懸濁液*	2 × 50	2.38	7	0.23

\*ユビキノンの 50mg、乳糖 87mg、ポリビニルピロリドン 10mg、  
ポリソルベート80 6mg、ソルビトール 800mg、グリセリン 400mg、  
パラオキシ安息香酸メチル 15mg、パラオキシ安息香酸プロピル 3mg、  
オレンジ香料 3mg、水を加えて全量を8mlとする。

フロントページの続き

(72)発明者 ジュセッペ・フリオシ  
イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ  
イ、99

(72)発明者 エルネスト・マルコ・マルティネ  
イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ  
イ、99

(72)発明者 ジオルジオ・ビッフェリ  
イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ  
イ、99